

Гайдукова Олена Олександрівна

УДК: 615.015.32.001.4:615.07:615.218.3

**РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПЛЕКСНОГО
ГОМЕОПАТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ**

15.00.01 – технологія ліків та організація
фармацевтичної справи

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук**

Харків-2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету, Міністерство охорони здоров'я України (м. Харків).

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ТИХОНОВА СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри аптечної технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ГЛАДУХ ЄВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри промислової фармації;

кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник

ПАШНЄВА РАЇСА ОЛЕКСАНДРІВНА,
Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» МОЗ України, м. Харків, старший науковий співробітник лабораторії таблетованих лікарських засобів.

Захист відбудеться «___» березня 2010 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «___» лютого 2010 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор

Д.І. Дмитрієвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними досліджень Американського Національного інституту проблеми здоров'я і професійної безпеки сьогодні понад 40 млн. людей у всьому світі страждають від клінічної форми синдрому хронічної втоми (СХВ). В Україні СХВ як самостійний симптомокомплекс був вперше виділений при обстеженні мешканців м. Києва та Київської області через 3 роки після аварії на Чорнобильській АЕС. Пізніше було встановлено значне поширення даного синдрому серед осіб, що проживають в екологічно несприятливих регіонах, де вони піддаються негативному впливу ксенобіотиків або радіаційному фактору низької інтенсивності. Поряд з цим, причиною зростання частоти захворюваності на СХВ є постійні стреси, неякісне та незбалансоване харчування, відсутність повноцінного відпочинку, який дозволяє відновити фізичне та психологічне здоров'я тощо.

На даний час ефективної монотерапії СХВ не існує, а для полегшення протікання захворювання проводиться комплексне симптоматичне лікування з застосуванням лікарських засобів різних груп, які не завжди дають бажані результати та мають ряд побічних ефектів. Тому важливим напрямком наукових досліджень є пошук препаратів для терапії СХВ на основі природної сировини з мінімальним негативним впливом на організм людини.

В цьому плані великий інтерес викликають гомеопатичні препарати, які містять природні компоненти, не мають побічних ефектів, їх можна застосовувати в будь-якому віці та ін. У зв'язку з тим, що СХВ є мультисимптомним захворюванням, особливу увагу привертають комплексні гомеопатичні лікарські засоби (КГомЛЗ), які дають можливість одночасно впливати на різні ланки патологічного процесу.

В аспекті вищевикладеного, створення нового вітчизняного комплексного гомеопатичного препарату для лікування СХВ є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково – дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) («Створення гомеопатичних лікарських засобів» № держреєстрації 0103U000480) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України. Тема дисертаційної роботи була затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 6 від 29.01.2007 р.).

Мета і завдання дослідження. Розробка науково обґрунтованого складу, технології й дослідження КГомЛЗ для лікування СХВ та розробка нормативної бази щодо виготовлення гомеопатичних лікарських засобів.

Відповідно до поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- проаналізувати та узагальнити сучасні дані літературні про етіологію, патогенез, особливості клінічних проявів, діагностику та лікування СХВ з точки зору гомеопатії та алопатії;
- розробити проекти загальної фармакопейної статті «Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенціювання» та методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек»;

- розробити та експериментально обґрунтувати склад та технологію нового КГомЛЗ для лікування СХВ;
- вивчити фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні властивості та встановити основні показники якості гомеопатичних базисних препаратів (вихідні компоненти) та розробленого КГомЛЗ під умовною назвою «Тонус-актив»;
- обґрунтувати вид упаковки, визначити умови зберігання та термін придатності запропонованого препарату;
- розробити проект методів контролю якості МКЯ (АНД) на гомеопатичні гранули;
- узагальнити результати експериментальних досліджень з вивчення специфічної активності та біологічної нешкідливості гомеопатичних гранул «Тонус-актив»;
- розробити проекти технологічного промислового регламенту та технологічної інструкції на запропонований препарат.

Об'єкт дослідження. Виробнича діяльність гомеопатичних аптек (відділів) та нормативна база щодо методів приготування гомеопатичних базисних препаратів (ГомБП). Базисні препарати «*Lycoperodium clavatum*», «*Echinacea angustifolia*», «*Acidum phosphoricum*», «*Arsenicum album*» та КГомЛЗ «Тонус-актив» для лікування СХВ на їх основі.

Предмет дослідження. Розробка проектів загальної фармакопейної статті «Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенціювання» та методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек». Розробка науково обґрунтованого складу та раціональної технології гранул «Тонус-актив» та їх дослідження.

Методи дослідження. Для виконання поставлених у роботі завдань використовували методи безпосереднього спостереження та вивчення виробничої діяльності гомеопатичних аптек (відділів), нормативних документів щодо приготування ГомБП, а також історичного та системного аналізу.

При розробці складу та технології препарату застосовувалися загальноприйняті фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, мікробіологічні, фармакологічні та математичні методи досліджень, які дають можливість на підставі експериментально одержаних результатів, об'єктивно і в повній мірі оцінити якісні та кількісні характеристики препарату.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено загальну фармакопейну статтю «Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенціювання», яку вперше включено до ДФУ (1 вид., доп. 3) та проект методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек».

Вперше на основі фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень науково обґрунтовано та експериментально підтверджено раціональний склад і технологію нового гомеопатичного препарату у формі гранул «Тонус-актив» для лікування СХВ. Розроблено проекти технологічного промислового регламенту та технологічної інструкції; технологію гранул «Тонус-актив» апробовано в промислових (акт апробації від

05.05.09 р.) та аптечних умовах (акт апробації від 10.04.09 р.). Проведено комплексні дослідження вихідної сировини і готового препарату та запропоновано методики їх якісного та кількісного аналізу, які ввійшли до проекту МКЯ (АНД). Вивчено стабільність гомеопатичних гранул, визначено раціональну упаковку та оптимальні умови зберігання розробленого засобу протягом двох років.

Вперше в експерименті на лабораторних тваринах доведено специфічну активність та нешкідливість запропонованого лікарського препарату.

За одержаними результатами отримано позитивне рішення державного підприємства (ДП) «Український інститут промислової власності» про видачу деклараційного патенту на заявку № u 2009 06629 від 24.06.2009 р.

Практичне значення одержаних результатів. Створено і запропоновано для практичної медицини новий вітчизняний препарат під умовною назвою «Тонус-актив» у формі гранул для лікування СХВ.

Розроблено та видано загальну фармакопейну статтю «Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенціювання», яку вперше включено до ДФУ (1 вид., доп. 3).

Розроблено проекти технологічного промислового регламенту та технологічної інструкції виробництва гомеопатичних гранул «Тонус-актив», а також проект МКЯ (АНД), що містить опис методик контролю якості препарату. Технологія виготовлення гранул апробована в умовах промислового виробництва ТОВ «Арніка» (акт апробації від 05.05.09 р.) та аптечного виробництва ТОВ «Гомеопатична аптека» (акт апробації від 10.04.09 р.).

За результатами досліджень розроблено та впроваджено у фармацевтичну практику інформаційний лист «Технологія виготовлення комплексного гомеопатичного препарату через проміжні виробничі комплекси в умовах аптеки» (Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України – № 213-2008 р. – 4 с.) (акт впровадження від 01.05.09 р.). Розроблено проект методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек».

Окремі фрагменти результатів наукових досліджень впроваджені до навчального процесу кафедри управління та економіки фармації Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 10.03.09 р.), кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 15.04.09 р.), кафедри фармації Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгіївського (акт впровадження від 01.05.09 р.), кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акт впровадження від 25.05.09 р.), кафедри технології лікарських засобів Одеського державного медичного університету (акт впровадження від 04.10.09 р.), кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 07.12.09 р.).

Особистий внесок здобувача. Автором вивчено та узагальнено інформацію по виробничій діяльності гомеопатичних аптек (відділів), опрацьовано нормативні документи щодо методів приготування ГомБП. Розроблено загальну статтю «Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенцію-

вання», яку включено до ДФУ 1 вид., доп. 3 та методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек». Здійснено інформаційний пошук, проведено аналіз та узагальнено літературні дані про етіологію, патогенез, особливості клінічних проявів, діагностику, лікування СХВ з точки зору гомеопатії та алопатії. Теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад і технологію нового КГомЛЗ для лікування СХВ у формі гранул «Тонус-актив». Проведено фізичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження модельних зразків, розроблено методики якісного та кількісного аналізу базисних препаратів та готового КГомЛЗ, які були взяті за основу при розробці проекту МКЯ (АНД). Розроблено проекти технологічного промислового регламенту та технологічної інструкції на препарат. Узагальнено результати експериментальних досліджень з вивчення специфічної активності та біологічної нешкідливості гомеопатичних гранул «Тонус-актив» Результати експериментальних випробовувань статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано.

Персональний внесок в усіх опублікованих наукових працях зі співавторами (Тихонова С.О., Тихонов О.І., Квітчата Г.І., Сергєєва О.Ю., Юр'єва Г.Б., Олійник С.В., Андрощук Є.О.) вказується за текстом дисертації.

Апробація результатів дисертації. Фрагменти дисертаційної роботи викладено та обговорено на: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2007); III Міжнародній науково-практичній конференції «Наука и образование без границ - 2007» (Софія, 2007); Ювілейній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Лекарства человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств» (Харків, 2008); X Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008); VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Клінічна фармація в Україні» (Харків, 2008); Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 85-річчю з дня народження ректора ХФІ (1971-1980 рр.) д.фарм.н., проф. Сала Д.П. «Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд у майбутнє» (Харків, 2008); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2009); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми судово-токсикологічної науки і практики» (Харків, 2009); Ювілейній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармакогнозія XXI століття. Досягнення та перспективи» присвяченій пам'яті к.фарм.н., доц. Борисова М.І. (Харків, 2009); Українській науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті д.фарм.н., проф. Петюніна П.О. «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2009); науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні напрямки розвитку гомеопатії в Україні» (Харків, 2009).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 20 наукових робіт, серед яких 7 статей (6 – у наукових фахових виданнях), 11 тез доповідей, 1 загальна фармакопейна стаття, 1 інформаційний лист.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 144 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота проілюстрована 31 таблицею та 18 рисунками. Бібліографія включає 196 джерел літератури, з них 68 іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У розділі 1 «Синдром хронічної втоми у рамках концепції алопатичної та гомеопатичної медицини» наведено узагальнені сучасні літературні дані про етіологію, патогенез, особливості клінічних проявів, діагностику та лікування СХВ з точки зору алопатії та гомеопатії. Встановлено, що найчастіше дане захворювання розвивається при дії численних біологічних, психологічних та соціальних факторів. Значну роль у розвитку даної патології відіграють порушення взаємодії між нервовою, імунною та ендокринною системами організму. Діагноз СХВ ставиться на підставі комплексу клініко-лабораторних, імунологічних та інструментальних досліджень. Після аналізу асортименту лікарських засобів виявлено відсутність на фармацевтичному ринку алопатичних препаратів саме для фармакотерапії даного захворювання та обмеженість асортименту гомеопатичних лікарських засобів (ГомЛЗ). Показано, що при вирішенні завдання лікування СХВ, перспективним є створення нових вітчизняних КГомЛП.

У розділі 2 «Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти та методи досліджень» представлено загальну методологію досліджень, що здійснювалися по двом основним напрямкам: розробка нормативної документації по виготовленню ГомЛЗ, розробка КГомЛП під умовною назвою «Тонус-актив». Наведено характеристику допоміжних та діючих речовин (гомеопатичні базисні препарати: матрична настойка (МН) «*Lycoperodium clavatum*», МН «*Echinacea angustifolia*», «*Acidum phosphoricum*» та «*Arsenicum album*»), які обумовлюють терапевтичну активність препарату. Наведено основні методи і методики фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, а також умови їх проведення.

Розділ 3 «Розробка нормативної бази щодо виготовлення гомеопатичних лікарських засобів» присвячено розробці нормативної бази щодо виготовлення ГомЛЗ. Згідно правилам гомеопатичної фармації, вихідним матеріалом для виробництва ГомЛЗ є базисні препарати, тому велика увага у гомеопатичних фармакопеях різних країн світу приділяється саме технології їх приготування та контролю якості. У рамках ДФУ (вид. 1, доп. 2) вийшло три загальні статті, в яких у розділі «Виробництво» приводиться інформація, яка покликана привернути увагу лише до деяких аспектів виробництва, та зовсім не є вичерпною. Крім того, на сьогоднішній день однією з проблем практичної гомеопатії є те, що діяльність гомеопатичних аптек регулюється рядом нормативних документів для аптечних закладів загального профілю, але вони не враховують специфіку, пов'язану з виготовленням та контролем якості ГомЛЗ. У зв'язку з цим, першим етапом нашої роботи стала розробка загальної статті «Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенціювання» з метою включен-

ня її до ДФУ та проекту методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек».

Нами були вивчені сучасні гомеопатичні фармакопеї Німеччини, Франції, США, Великобританії, Індії, Європейська фармакопея та нормативні документи різних країн світу, що стосуються методів приготування ГомБП. На підставі проведеної роботи та з урахуванням зауважень і побажань вітчизняних фахівців розроблено загальну статтю «Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенціювання». За її основу був взятий узагальнений стиль статей з методів приготування ГомБП Європейської фармакопеї, який є найбільш зваженим та обґрунтованим. Важливим моментом є включення до даного документу не тільки методів приготування ГомБП але й подальших їх розведень, а також тритурацій, рідких розведень, в тому числі з тритурацій, комплексних розведень та гліцеринових мацератів.

Аналіз нормативних документів різних країн світу та спеціалізованої літератури показав, що процес виготовлення ГомЛЗ має відмінності та специфічні особливості стосовно контролю якості, вимогам до персоналу, приміщень та обладнання, технологічного процесу, лікарським і допоміжним речовинам та упаковки. Узагальнення отриманої інформації та співпраця з фахівцями у даній сфері надали нам змогу розробити проект методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек». За основу даних методичних рекомендацій було взято аналогічний документ, затверджений Наказом МОЗ України № 391 від 03.08.2005 р. «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек».

Розроблені методичні рекомендації складаються зі вступу, в якому зазначено сферу їх застосування, наведено нормативні посилання та основні терміни та визначення понять, позначення та скорочення. В основній частині викладено основні положення належної аптечної практики, принципи та загальні вимоги щодо управління якістю, персоналу, приміщень та обладнання, оформлення та ведення документації, технологічного процесу та контролю якості. В додатках наведено інструкції виготовлення гомеопатичних базисних препаратів та різних лікарських форм, приклади технологічних схем та довідкову інформацію.

Таким чином, з метою розширення вітчизняної нормативно-правової бази гомеопатичної фармації та нормування процесу виготовлення ГомБП розроблено загальну фармакопейну статтю «Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенціювання», яку включено до ДФУ (вид. 1, доп. 3) та проект методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек».

У розділі 4 «Розробка складу та технології комплексного гомеопатичного препарату для лікування синдрому хронічної втоми» представлено дані по розробці та експериментальному обґрунтуванню складу та технології нового КГомЛЗ для лікування СХВ.

При розробці складу препарату ми керувалися відповідним алгоритмом, що дозволяє теоретично обґрунтувати доцільність включення кожного компоненту до складу пропису та виключити всі можливі взаємовідносини між складовими частинами комплексу.

Згідно алгоритму, першим етапом наших досліджень був вибір гомеопатичних монопрепаратів із заданою клінічною спрямованістю. Пошук компонентів, які є потенційно придатними для включення до рецептури КГОМЛЗ для лікування СХВ проводили методом реперторизації. Для цього ми використовували професійну комп'ютерну програму «Беннінгхаузен 1.3», розроблену для лікарів-гомеопатів. Було відібрано 22 монопрепарати, що усувають найбільшу кількість симптомів хвороби. У зв'язку з тим, що СХВ з точки зору гомеопатичної медицини належить до захворювань міазматичної природи, тому в якості основного компоненту було обрано *Arsenicum album*, який усуває симптоми, що притаманні відповідним міазмам – «Туберкулінуму» та «Сикозу». Слід відмітити, що у хворих на СХВ практично всі функціональні системи знаходяться у дисбалансі й прогнозувати вплив препаратів, що мають генералізовану дію на організм у таких випадках дуже важко, тому зважаючи на це з переліку потенційних компонентів для комплексу було виключено *Sulphur*, *Acidum nitricum*, *Phosphor*, *Silicea*, *Mercurius solubilis*, *Calcarea carbonicum* та *Natrium muriaticum*.

Другий етап включав відбір монопрепаратів, дозволених до застосування в Україні. Аналіз нормативної документації показав, що всі види сировини давно використовуються гомеопатами в різних країнах світу і включені до Німецької гомеопатичної фармакопеї (*German Homeopathic Pharmacopoeia (GHP)*), керівництва В. Швабе, нормативних документів Росії, Білорусії та інших країн. Усі відібрані ГомЛЗ дозволені до застосування в Україні Наказом МОЗ УРСР № 165 від 03.08.89 р. Крім того, вони є добре вивченими і описаними у фаховій літературі.

Третій етап включав відбір компонентів комплексу за параметром доступності сировини. В нашому випадку важкодоступною сировиною є отрута змії сукуруку, що мешкає у Південній Америці та лікарська рослина *Arnica montana* (Арніка гірська), яка потребує охорони та внесена до Червоної книги України. Слід зазначити, що сировина, яка в Україні є неофіційною (*Pulsatilla pratensis*, *Strychnos ignatia*, *Bryonia alba*, *Conium maculatum*, *Aconitum napellus*), потребує розробки додаткової нормативної документації, що унеможливило її використання на даному етапі. Вищенаведене стало підставою не включати дані компоненти до складу препарату після аналізу антидотних та антагоністичних взаємодій.

Четвертий етап передбачав виключення антидотних та антагоністичних взаємовідносин між компонентами препарату, які були перевірені за допомогою спеціалізованої літератури (Джон Г. Кларк «Клінічні зв'язки лікарських засобів»). Встановлено, що лише 4 монопрепарати не є антидотами або антагоністами відносно один до одного. Це *Lycopodium clavatum*, *Arsenicum album*, *Acidum phosphoricum* та *Echinacea angustifolia*.

Крім того необхідно було встановити, чи забезпечать дані компоненти бажану повноту клінічної дії комплексу. З цією метою було перевірено спрямованість дії кожного з інгредієнтів по «Фізіологічній *Materia Medica*» В. Бурта і іншим гомеопатичним довідникам та підтверджено доцільність об'єднання в комплекс *Lycopodium clavatum*, *Arsenicum album*, *Acidum phosphoricum* та *Echinacea angustifolia*.

П'ятий етап включав визначення оптимального розведення (потенції) для компонентів препарату. Загальновідомо, що у гомеопатії для усунення патологічних симптомів використовують певні розведення: Х3 (D3), С6, С12 та С30. При цьому, при використанні препарату у потенціях С3 та С12 симптоми хвороби будуть поступово зникати без загострень, тобто препарат буде діяти м'якше. Підтвердженням вищенаведеного служать проведені прувинги та плацебоконтрольовані дослідження, а також твердження багатьох науковців. Крім того, за даними аналізу протоколів випробувань гомеопатичних лікарських засобів встановлено, що *Echinacea angustifolia* для стимуляції захисних сил організму найчастіше використовується у потенції С6. На підставі вище зазначеного, нами були визначені оптимальні потенції для діючих речовин нового КГомЛЗ для лікування СХВ. Це середні сотенні потенції – С6 та С12.

В якості лікарської форми ми обрали гранули, які мають ряд переваг у порівнянні з іншими лікарськими формами. Це зручність застосування (сублінгвально), швидке всмоктування діючих речовин слизовою оболонкою роту, легкість дозування, зручність зберігання та транспортування тощо.

Узагальнюючи всі дані, нами був запропонований склад нового КГомЛЗ для лікування СХВ:

<i>Arsenicum album</i>	С12	– 0,25 г
<i>Lycopodium clavatum</i>	С12	– 0,25 г
<i>Acidum phosphoricum</i>	С12	– 0,25 г
<i>Echinacea angustifolia</i>	С6	– 0,25 г
Цукрова крупка		– 100,00 г

Кількість допоміжних та діючих речовин обумовлена правилами гомеопатичної технології – для приготування 100,00 г гомеопатичних гранул необхідно взяти 100,00 г цукрової крупки та 1,00 г діючої речовини (гомеопатичний базисний препарат, гомеопатичне розведення, чи їх суміш). При цьому, згідно правилам гомеопатичної фармації, всі компоненти суміші беруться у рівній кількості.

На запропонований склад подана заявка на корисну модель № u 2009 06629 від 24.06.2009 р. та отримано позитивне рішення про видачу патенту.

Подальші наші дослідження були спрямовані на розробку раціональної технології гомеопатичних гранул під умовною назвою «Тонус-актив».

На сьогодні КГомЛЗ виготовляють наступним чином. Спочатку кожен компонент готують окремо, відповідно до статей керівництва В. Швабе, ГНР чи Європейської фармакопеї. Потім всі отримані розведення змішують в одному флаконі у рівних кількостях і отриману суміш вводять до складу лікарської форми – перший спосіб (Зразок 1).

З метою удосконалення та оптимізації процесу приготування КГомЛЗ, останнім часом використовують другий спосіб (Зразок 2) – через виготовлення проміжних виробничих комплексів гомеопатичних розведень та їх подальшому сумісному потенціюванні. Він передбачає сумісне потенціювання суміші з двох або більше гомеопатичних розведень у декілька етапів.

Запропонований нами пропис, містить компоненти у різних розведеннях: *Arsenicum album*, *Acidum phosphoricum* та *Lycopodium clavatum* – С12;

Echinacea angustifolia – Сб. Також до складу лікарського засобу входять монопрепарати, виготовлені за різними гомеопатичними технологіями: з *Arsenicum album* та *Acidum phosphoricum* готують розведення, які є водними розчинами; з *Lycoperidium clavatum* та *Echinacea angustifolia* готують спиртові МН, які відрізняються концентрацією спирту. Тому ми вважаємо доцільним виготовлення зразків препарату різними способами та порівняння їх характеристик з метою вибору оптимальної технології (табл. 1).

Таблиця 1

Результати порівняння фізичних, фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей зразків гранул, отриманих різними способами (n=5)

Показники	Ненасичені гранули	Зразок 1	Зразок 2
Зовнішній вигляд та однорідність	однорідні гранули білого кольору, кулевидної форми з солодким смаком	однорідні гранули білого або з сіруватим відтінком кольору, кулевидної форми з солодким смаком	
Кількість злиплих гранул, %	-	1,82±0,05	1,78±0,04
Середня маса однієї гранули, мг	33,7±0,5	33,7±0,5	33,7±0,5
Середня кількість гранул в 1,0 г, шт.	30±2	29±2	31±1
Розчинення гранул, хв.	3,31±0,30	3,15±0,40	3,25±0,25
Втрата в масі при висушуванні, %	0,55±0,05	1,54±0,03	1,59±0,02
Плинність, г/с	6,11±0,30	6,30±0,20	6,35±0,30
Насипна густина, г/см ³	0,94±0,02	0,94±0,03	0,95±0,02
Насипний об'єм, г/см ³	0,96±0,05	0,98±0,04	0,97±0,32
Кут природного укосу, °	23°±1	23°±1	23°±1
Час приготування, хв	-	155±5	95±6

Отримані дані свідчать, що характеристики препарату, виготовленого двома способами суттєво не відрізняються. Одержані гранули мають гарні показники: кількість злиплих гранул не перевищує 2 %, середня маса однієї гранули та середня кількість гранул в 1,0 г свідчить про можливість точного дозування препарату, розчинність та розпадання гранул проходить в середньому протягом 4 хв, втрата в масі при висушуванні не перевищує 2 %. Гранули мають добру плинність (до 6,35 г/с), не здатні ущільнюватися, злипатися при зберіганні та транспортуванні. Отримані результати дозволяють зробити висновок про можливість не тільки аптечного, а й промислового виробництва препарату.

Виготовлення комплексного препарату шляхом поєднання гомеопатичних потенцій на кінцевому етапі (Зразок 1) з точки зору технології простіше, але вимагає більших затрат часу (на 60 хв більше), трудових ресурсів (збільшується кількість технологічних операцій – розведень та струшувань), діючих та

допоміжних речовин (залишається велика кількість проміжних продуктів). Виготвлення гранул шляхом проміжних виробничих комплексів (Зразок 2) складніше з точки зору технології, але дозволяє зменшити час приготування, витрати трудових ресурсів, діючих та допоміжних речовин за рахунок сумісного потенціювання компонентів препарату.

Тому, опираючись на отримані експериментальні дані, для одержання КГомЛЗ у формі гранул під умовною назвою «Тонус-актив» ми обрали спосіб виготовлення шляхом приготування проміжних виробничих комплексів.

У нормативній документації зазначено, що для рівномірного насичення цукрової крупки використовують зволожувач – спирт етиловий. У керівництві В. Швабе вказано, що гранули необхідно зволожувати спиртом етиловим 70 % (об/об). З метою поліпшення процесу виготовлення гранул нами була вивчена можливість використання в якості зволожувача спирту етилового різної концентрації (об/об) – 45 %, 60 %, 70 %, 90 %. Було виготовлено 4 зразки гранул і порівняні їх показники якості (табл. 2).

Таблиця 2

Результати порівняння деяких властивостей зразків препарату, виготовлених з використанням зволожувача різної концентрацією (n=5)

Показники	Зразок 1а (45 %)	Зразок 2а (60 %)	Зразок 3а (70 %)	Зразок 4а (90 %)
Зовнішній вигляд та однорідність	неоднорідні гранули, білого або з сіруватим відтінком кольору, неправильної форми зі солодким запахом та смаком	однорідні гранули білого або з сіруватим відтінком кольору, кулеподібної форми зі солодким запахом та смаком		
Кількість злипаних гранул, %	52,6±3,0	1,82±0,03	1,78±0,03	0,28±0,01
Середня маса однієї гранули, мг	27,2±3,8	32,5±0,5	33,5±0,4	33,7±0,5
Розчинність гранул, хв.	2,28±0,45	3,25±0,40	3,15±0,25	3,30±0,30
Втрата в масі при висушуванні, %	2,40±0,07	1,59±0,02	1,54±0,03	1,27±0,05
Плинність, г/с	-	6,35±0,30	6,31±0,28	6,10±0,30

Проведені дослідження показали, що гранули зразку 1а погано просушувалися, розпливалися, злипалися у конгломерати і в цілому препарат мав незадовільний зовнішній вигляд. Інші зразки гранул мали задовільний зовнішній вигляд та характеристики, але зразок 4а швидко висихав і цукрова крупка не повною мірою насичувалася гомеопатичними розведеннями.

Враховуючи отримані дані, в якості зволожувача ми пропонуємо використовувати спирт етиловий у концентрації 60 % (об/об), що дозволить уникнути додаткового виготовлення спирту 70 % (об/об) і не вплине на якість готового препарату. Проведені дослідження дозволили нам розробити технологію виго-

товлення препарату в умовах аптечного та промислового виробництва. Блок-схема отримання препарату у промислових умовах наведена на рис. 1.

*Вихідна сировина,
проміжна продукція
і матеріали*

*Контроль в процесі
виробництва*

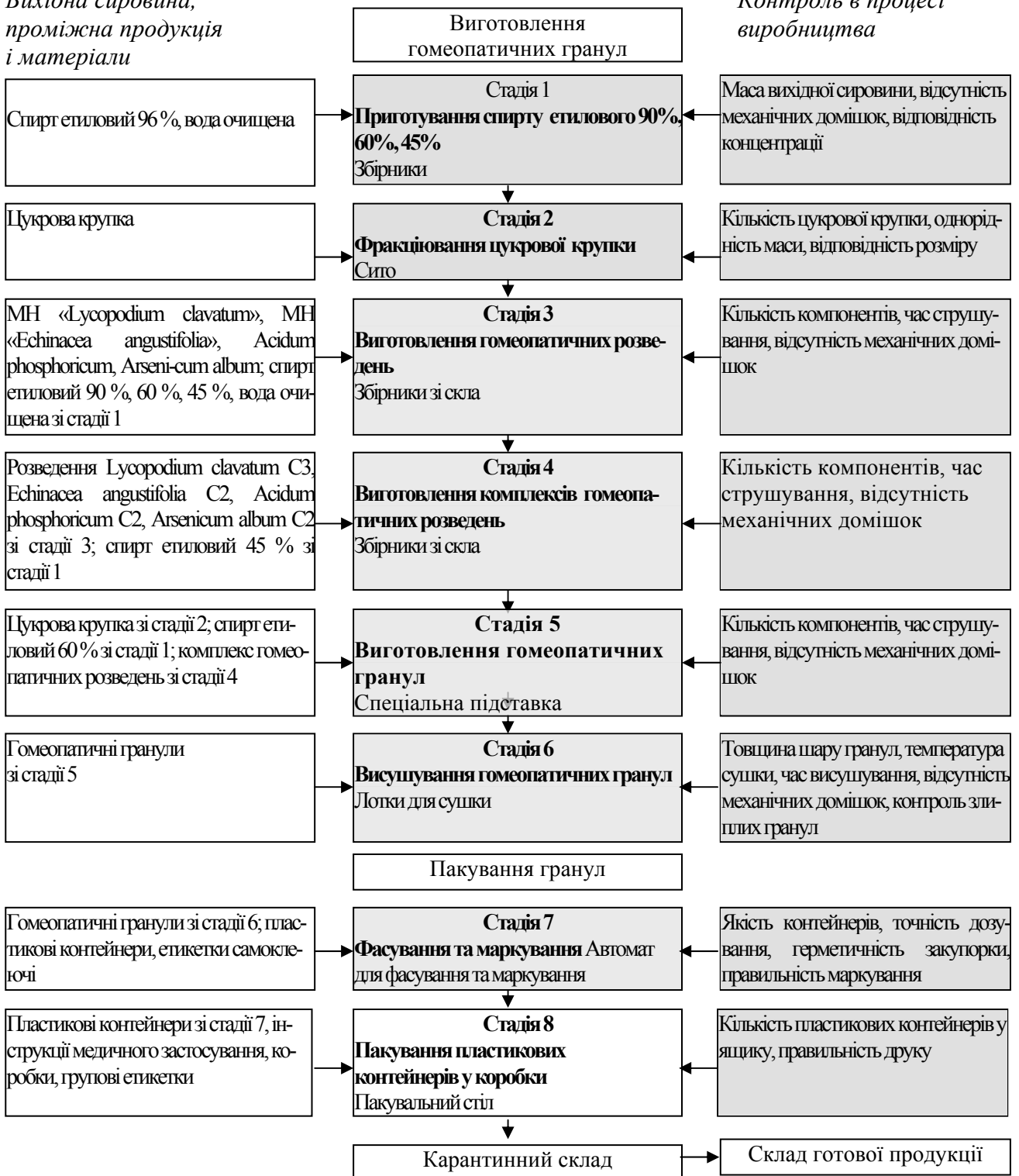


Рис. 1. Блок-схема технологічного процесу виробництва гомеопатичних гранул «Тонус-актив» у промислових умовах

Відповідно до правил гомеопатичної фармації при виробництві препарату ми уникали використання високотемпературних режимів, контакту з металевими поверхнями та матеріалами, що здатні поглинати електромагнітні хвилі, пахучими речовинами та реактивами. Гомеопатичні розведення (потенції) вигото-

вляли ручним способом шляхом послідовних розведень та струшувань. Насичення гранул теж проводили ручним способом, використовуючи спеціальні скляні ємкості.

У розділі 5 «Дослідження комплексного гомеопатичного препарату «Тонус-актив» представлено результати досліджень вихідної сировини, проміжних гомеопатичних розведень та готового препарату у формі гранул.

До складу запропонованого препарату входять компоненти рослинного *Lycopodium clavatum*, *Echinacea angustifolia* та мінерального походження *Argentum album*, *Acidum phosphoricum* у високих розведеннях (C6 та C12), що робить неможливим контроль готового препарату за діючими речовинами. Тому великого значення для забезпечення якості готового продукту набуває контроль якості вихідної сировини.

З метою підтвердження якості МН «*Lycopodium clavatum*» та «*Echinacea angustifolia*» були визначені органолептичні показники (кольоровість, прозорість, запах, смак), відносна густина, сухий залишок та вміст спирту. Результати досліджень наведені у табл. 3.

Таблиця 3

Фізичні та фізико-хімічні показники якості МН (n=5)

Показники якості	<i>Echinacea angustifolia</i>			<i>Lycopodium clavatum</i>		
	Отримана МН	ГНР	Керівництво В. Швабе	Отримана МН	ГНР	Керівництво В. Швабе
Кольоровість	зеленувато-коричнева			блідо-жовта		
Прозорість	прозорий			прозорий		
Смак	солонкий, пекучий			жирнуватий		
Запах	специфічний			без запаху		
Відносна густина, г/см ³	0,892±0,002	0,885-0,910	0,905	0,832±0,002	0,830-0,840	0,830-0,837
Сухий залишок, %	1,44±0,01	Не менше 1,3	-	3,43±0,02	Не менше 1,2	1,7 – 3,9
Вміст спирту, % мас.	58,91±1,45	-	-	89,55±1,60	-	-

Примітка: «-» – даний показник не визначався.

Отримані результати у зв'язку з відсутністю вітчизняної нормативної документації порівнювалися з даними, наведеними у ГНР та керівництві В. Швабе. Всі показники якості МН знаходилися в межах норми.

Крім того, були проведені додаткові дослідження, які можуть бути використані у подальшій роботі для розробки МКЯ (АНД) та монографій на гомеопатичні МН «*Lycopodium clavatum*» та «*Echinacea angustifolia*».

За результатами проведених досліджень, запропоновано методики експрес-аналізу для визначення їх доброякісності в умовах аптек і контрольних аналітичних лабораторій (табл. 4).

**Експрес-аналіз матричних настоек
та їх гомеопатичних розведень до ХЗ (D3) включно**

Lycopodium clavatum		Echinacea angustifolia	
Реактив	Спостереження	Реактив	Спостереження
<i>Розчин флороглюцину (вуглеводи та лактони)</i>	червоне забарвлення	<i>α-нафтол з кислотою сірчаною конц. (полісахариди, інулін)</i>	фіолетовий осад
<i>Розчин кислоти сірчаної конц. після попереднього випарювання (складні ефіри)</i>	червоно-буре забарвлення	<i>Реактив Фелінга (цукри)</i>	червоно-оранжеве забарвлення
<i>Спостереження в УФ-світлі (365 нм) після додавання розчину натрію гідроксиду</i>	жовте забарвлення	<i>10 % спиртовий розчин натрію гідроксиду (флавоноїди)</i>	жовте забарвлення
<i>0,2 % спиртовий розчин нінгідрину (амінокислоти, білки)</i>	фіолетове забарвлення	<i>0,2 % спиртовий розчин нінгідрину (амінокислоти, білки)</i>	фіолетове забарвлення
ТШХ в системі н-гексан – діетиловий ефір – мурашина кислота (80:20:2) для ідентифікації ефірів жирних кислот		ТШХ в системі н-бутанол – ацетон – вода (4:5:1) для ідентифікації полісахаридів	

Для кількісного визначення амінокислот у МН «Echinacea angustifolia» використовували амінокислотний аналізатор (АА-339, Чехія). Встановлено, що до складу МН «Echinacea angustifolia» входять 17 амінокислот, сумарна кількість яких становить близько 501,5 мкг/1 мл. Отримані дані дозволяють рекомендувати кількісне визначення суми амінокислот як один з показників контролю якості МН «Echinacea angustifolia».

За допомогою газорідинної хроматографії встановлено значний вміст (3044,0 мкг/1 мл) жирних кислот у МН «Lycopodium clavatum», що дозволяє рекомендувати проведення контролю якості МН «Lycopodium clavatum» за їх сумарним вмістом.

При виготовленні КГомЛЗ ми використовували базисні препарати мінерального походження *Arsenicum album* та *Acidum phosphoricum* фармакопейної якості, які відповідали вимогам нормативної документації та мали відповідні сертифікати. Для аналізу їх гомеопатичних розведень до ХЗ (D3) ми використовували реакції тотожності та методи, наведені у монографіях ГФ ІХ та Європейської фармакопеї («Arsenious trioxide for homeopathic preparations»).

Оскільки препарати, в яких діючі компоненти знаходяться у розведенні вище С6, неможливо контролювати загальноприйнятими методами, тому якість гомеопатичних гранул, які насичуються «високими» розведеннями запропоновано визначати по загальним показникам лікарської форми, таким як: опис (форма, колір, розмір, запах, смак), ідентифікація (якісні реакції на цукри), розпа-

дання, втрата в масі при висушуванні, мікробіологічний контроль. Після відпрацювання технологічних режимів виробництва запропонованих гранул нами проведені дослідження по оцінці їх якості. Отримані дані наведені в табл. 5.

Таблиця 5

**Фізичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження
гранул «Тонус-актив» (n=5)**

Показник	Ненасичені гранули	Номер серії				
		250808	270808	010908	030908	050908
Зовнішній вигляд та однорідність	Однорідні, білого або з сіруватим відтінком кольору, кулевидної форми зі солодким запахом та смаком					
Ідентифікація: з реактивом Фелінга	цегляно-червоний осад					
Кількість злиплих гранул, %	-	1,82± 0,02	1,74± 0,01	1,86± 0,03	1,69± 0,01	1,60± 0,02
Середня маса однієї гранули, мг	33,7±0,5	32,5± 0,5	33,5± 0,4	33,6± 0,5	32,8± 0,6	34,5± 0,5
Середня кількість гранул в 1,0 г, шт.	30±3	29±2	29±2	31±1	31±1	30±1
Розчинення гранул, хв	3,50± 0,40	3,19± 0,40	3,15± 0,40	3,25± 0,25	3,14± 0,25	3,27± 0,30
Втрата в масі при висушуванні, %	0,51±0,05	1,42± 0,02	1,54± 0,03	1,59± 0,04	1,47± 0,04	1,63± 0,03

Як видно з таблиці 6, одержані зразки гранул мають задовільні показники, які відповідають вимогам, що висуваються до гранул (ДФУ, доповнення 1). Результати досліджень були використані при розробці проекту МКЯ (АНД).

Вивчення мікробіологічної чистоти гранул «Тонус-актив» проводили на кафедрі мікробіології НФаУ під керівництвом проф. Філімонової Н.І., згідно методик ДФУ (1 вид., розд. 2.6.12; 2.6.13). За результатами дослідження встановлено, що випробувані гранули відповідають вимогам ДФУ до лікарських препаратів категорії 3 А.

Для встановлення терміну придатності препарату дослідні зразки препарату «Тонус-актив» спостерігали протягом 27 місяців зберігання при температурному режимі 15 – 25°C у пластикових контейнерах та скляних флаконах.

Періодично оцінювали всі закладені в проект МКЯ (АНД) показники якості свіжовиготовлених гранул, а також гранул в процесі зберігання. Отримані результати свідчать про стабільність запропонованого препарату протягом 27місяців при використанні 2-х видів упаковки (скляні флакони та пластикові контейнери), що дозволяє встановити термін придатності – 2 роки (табл. 6).

Розділ 6 «Фармакологічні дослідження препарату «Тонус-актив» містить результати вивчення специфічної активності та нешкідливості лікарського препарату «Тонус-актив».

**Дослідження стабільності гомеопатичних гранул
«Тонус-актив» у процесі зберігання (n=5)**

Найменування показників	Первинний аналіз	Зберігання при температурі +(15÷25)°С, міс.									
		Пластикові контейнери					Флакони зі скла				
		6	12	18	24	27	6	12	18	24	27
Зовнішній вигляд	гранули однорідні по забарвленню та розміру, кулевидної форми, білого кольору з кремуватим відтінком										
Ідентифікація: з реактивом Фелінга	цегляно-червоний осад										
Кількість злиплих гранул, % (не більше 2)	1,86± 0,03	1,69± 0,01	1,67± 0,02	1,68± 0,02	1,70± 0,01	1,69± 0,02	1,67± 0,03	1,68± 0,02	1,70± 0,01	1,71± 0,01	1,71± 0,01
Розчинність, хв (не більше 5)	3,25± 0,25	3,24± 0,23	3,22± 0,27	3,20± 0,24	3,19± 0,26	3,18± 0,26	3,18± 0,24	3,17± 0,26	3,15± 0,27	3,14± 0,27	3,14± 0,28
Втрата в масі при висушуванні, % (не більше 2)	1,59± 0,04	1,48± 0,05	1,49± 0,07	1,50± 0,05	1,51± 0,05	1,55± 0,06	1,45± 0,05	1,46± 0,04	1,47± 0,04	1,47± 0,03	1,47± 0,03
Середня кількість гранул в 1 грамі, шт. (29-33)	33,6± 0,5	33,6± 0,5	33,6± 0,5	33,6± 0,5	33,6± 0,5	33,6± 0,5	33,6± 0,5	33,6± 0,5	33,6± 0,5	33,6± 0,5	33,6± 0,5
Маса вмісту упаковки, г (від 14,55 до 15,45)	14,98± 0,45	14,98± 0,45	14,98± 0,45	14,97± 0,47	14,97± 0,48	14,96± 0,48	14,97± 0,46	14,97± 0,47	14,97± 0,47	14,96± 0,47	14,96± 0,48
Мікробіологічна чистота: аеробних бактерій і грибів сумарно	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa, S. aureus</i>	Відсутність росту										
<i>Enterobacteriaceae</i>	Відсутність росту										

Фармакологічні дослідження лікарського засобу проводили на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Яковлевої Л.В. За результатами проведених досліджень встановлено, що гомеопатичні гранули під умовною назвою «Тонус-актив» при внутрішньошлунковому введенні відноситься до V класу токсичності – практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

На моделі гострого іммобілізаційного стресу на білих нелінійних щурах самицях встановлено, що гомеопатичні гранули виявляють стреспротективну активність, яка переважає активність препарату порівняння «Стрес-гран» («Національна гомеопатична спілка», Україна) за вираженістю позитивного впливу на більшість показників. За допомогою інтегрального тесту «відкрите поле» виявлено, що гранули «Тонус-актив» не чинять на піддослідних тварин седативного впливу. Вищенаведене дає можливість стверджувати про використання даного препарату для лікування СХВ, основною причиною якого є стреси.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Теоретично та експериментально обґрунтовано раціональний склад і технологію нового КГомЛЗ для лікування СХВ у формі гранул, який містить *Arsenicum album* C12, *Lycoperidium clavatum* C12, *Acidum phosphoricum* C12 та *Echinacea angustifolia* C6.

2. Вперше розроблено та видано загальну фармакопейну статтю «Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенціювання», яка ввійшла до ДФУ вид. 1, доп. 3 і проект методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек».

3. На підставі фізичних, фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень обрано раціональний спосіб виготовлення гомеопатичних гранул шляхом приготування проміжних виробничих комплексів та обрано концентрацію зволожувача спирту етилового, яка становить 60 %. Розроблено оптимальну технологію КГомЛП у формі гранул «Тонус-актив» в аптечних та промислових умовах.

4. Новизна роботи підтверджена позитивним рішенням ДП «Український інститут промислової власності» про видачу деклараційного патенту на заявку № u 2009 06629 від 24.06.2009 р.

5. Досліджено базисні препарати за допомогою фізичних та фізико-хімічних методів. Методом тонкошарової хроматографії та за допомогою якісних реакцій на основні групи БАР підтверджено їх якісний склад. На основі проведених досліджень запропоновано методики їх експрес-аналізу.

6. З метою оцінки якості гранул вивчено їх фізичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості. На підставі одержаних результатів розроблено методики стандартизації та визначено показники якості гранул «Тонус-актив». Розроблено проект МКЯ (АНД) на препарат.

7. Обґрунтовано тип упаковки (скляні флакони та пластикові контейнери), вивчена стабільність запропонованого препарату протягом 24 місяців зберігання при температурному режимі ($15 \div 25^\circ\text{C}$) і встановлено термін придатності – 2 роки.

8. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що розроблений препарат за рівнем мікробної контамінації відповідає вимогам ДФУ 1 вид.

9. Фармакологічними дослідженнями визначена стреспротективна активність розробленого препарату, що дозволяє рекомендувати його для лікування СХВ. Встановлено, що він відноситься до V класу токсичності, тобто практично нетоксичних.

10. Розроблено проекти технологічного промислового регламенту та технологічної інструкції на запропонований препарат. Технологія апробована в умовах промислового виробництва ТОВ «Арніка» (акт апробації від 2009 р.) та аптечного виробництва ТОВ «Гомеопатична аптека» м. Харків (акт апробації від 2009 р.).

11. Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу ряду медичних та фармацевтичних вузів України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гайдукова О. О. Синдром хронічної втоми: огляд проблеми та перспективні напрямки лікування / О. О. Гайдукова, С. О. Тихонова, Г. І. Квітчатая // Вісник фармації. – 2007. – №2 (50). – С. 76 – 78. (Особистий внесок – аналіз захворювання та методів лікування, обробка результатів, оформлення статті).

2. Гайдукова О. О. Фармакотерапія синдрому хронічної втоми: можливості алопатії та гомеопатії / О. О. Гайдукова, С. О. Тихонова, Г. І. Квітчатая // Вісник фармації. – 2007. – №3 (51). – С. 64 – 66. (Особистий внесок – аналіз фармацевтичного ринку, обробка результатів, оформлення статті).

3. Гайдукова О. О. Теоретичне обґрунтування складу і визначення оптимальних потенцій комплексного гомеопатичного препарату для лікування синдрому хронічної втоми / О. О. Гайдукова, С. О. Тихонова // Вісник фармації. – 2008. – №1 (53). – С. 33 – 37. (Особистий внесок – аналіз необхідної документації, обробка результатів, оформлення статті).

4. Гайдукова О. О. Вибір оптимальної технології нового комплексного гомеопатичного препарату для лікування синдрому хронічної втоми / О. О. Гайдукова, С. О. Тихонова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім.

П. Л. Шупика. – К., 2009. – Вип. 18, Кн. 3. – С. 330 – 335. (Особистий внесок – планування, проведення експериментальної частини, статистична обробка результатів, оформлення статті).

5. Гайдукова О. О. Стандартизація комплексного гомеопатичного препарату «Тонус-актив» / О. О. Гайдукова, С. О. Тихонова, О. І. Тихонов // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст., Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2009. – Т. 2, вип. XXII. – 2009. – С. 96 – 101. (Особистий внесок – планування, проведення експериментальної частини, статистична обробка результатів, оформлення статті).

6. Теоретичні аспекти розробки загальної статті до Державної Фармакопеї України по виготовленню гомеопатичних базисних препаратів / О. І. Тихонов, С. О. Тихонова, О. О. Гайдукова та ін. // Вісник фармації. – 2009. – № 4

(60). – С. 42 – 45. (Особистий внесок – аналіз законодавчої бази щодо виготовлення гомеопатичних лікарських засобів, оформлення статті)

7. Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенціювання // Державна фармакопея України. – 1-ше вид., доп. 3. – Х. – 2009. – С. 142 – 154.

8. Тихонова С. О. Технологія виготовлення комплексного гомеопатичного препарату через проміжні виробничі комплекси в умовах аптек : інформ. лист / С. О. Тихонова, О. О. Гайдукова. – К.: Укрмедпатентінформ. – 2008. – №213. – 4 с.

9. Гайдукова О. О. Розробка технології нового комплексного гомеопатичного препарату у вигляді гранул для лікування синдрому хронічної втоми / О. О. Гайдукова, С. О. Тихонова // Український вісник психоневрології. – 2008. – Т. №16, вип. №3 (56), (дод.). – С. 98 – 100.

10. Синдром хронической усталости: возможности гомеопатического метода лечения / Е. А. Гайдукова, С. А. Тихонова, А. И. Квитчатая, О. Ю. Сергеева // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків 17-18 трав. 2007 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 109.

11. Гайдукова Е. А. Комплексная гомеопатия – рациональная терапия синдрома хронической усталости, некоторые вопросы технологии и контроля качества / Е. А. Гайдукова, С. А. Тихонова // Наука и образование без границ – 2007 : материалы III междунар. науч.-практ. конф., г. София 16 – 27 декабря 2007 г. – София: Изд-во «БялГРАД-БГ» ООД, 2007. – Т. 14. – С. 33 – 35.

12. Гайдукова Е. А. Проблемы фармакотерапии синдрома хронической усталости / Е. А. Гайдукова, С. А. Тихонова // Лекарства человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств : материалы XXV Юбилейной науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Харьков 19 марта 2008 г. – Х.: Изд-во НФаУ, 2008. – С. 57 – 58.

13. Гайдукова О. О. Деякі особливості технології комплексних гомеопатичних препаратів / О. О. Гайдукова, С. О. Тихонова // Сьогодні та майбутнє фармації : матеріали Всеукр. конгр., м. Харків 16 – 19 квіт. 2008 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 201.

14. Проблеми доклінічних та клінічних випробувань гомеопатичних препаратів / О. І. Тихонов, С. О. Тихонова, О. О. Гайдукова, С. В. Олійник // Клінічна фармація в Україні : матеріали VIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю між нар. спеціалістів, м. Харків 6 – 7 листоп. 2008 р. – Х.: Вид-во НФаУ. – 2008. – С. 164.

15. Гайдукова О. О. Актуальність створення нового комплексного гомеопатичного препарату у вигляді гранул для лікування синдрому хронічної втоми / О. О. Гайдукова, С. О. Тихонова, О. І. Тихонов // Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд у майбутнє : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 85-річчю з дня народження ректора ХФІ (1971 – 1980 рр.), д-ра фармац. наук, проф. Сала Д. П., м. Харків 26 листоп. 2008 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 89 – 92.

16. Гайдукова О. О. Підходи до створення комплексних гомеопатичних

лікарських засобів / О. О. Гайдукова, С. О. Тихонова, О. І. Тихонов // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали укр. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д-ра фармац. наук, проф. Петюніна П. О. (до 95-річчя з дня народж.), м. Харків 26 лют. 2009 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 110.

17. Тихонов О. І. Дослідження жирнокислотного та амінокислотного складу гомеопатичної матричної настойки Плауна булавовидного / О. І. Тихонов, С. О. Тихонова, О. О. Гайдукова // Фармакогнозія ХХІ століття. Досягнення та перспективи : матеріали ювілейної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. пам'яті канд. фармац. наук, доц. Борисова М. І. (до 80-річчя з дня народж.), м. Харків 26 берез. 2009 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 223 – 224.

18. Токсична дія гомеопатичних лікарських засобів / О. О. Гайдукова, О. І. Тихонов, С. О. Тихонова, Г. Б. Юр'єва // Сучасні проблеми судово-токсикологічної науки і практики : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків 9 – 10 квіт. 2009 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 40 – 42.

19. Дослідження гомеопатичних матричних настоек *Echinacea angustifolia* та *Lycorodium clavatum* / Є. О. Андрощук, О. О. Гайдукова, О. І. Тихонов, С. О. Тихонова // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих вчених, м. Харків 23 – 24 квіт. 2009 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 139.

20. Гайдукова Е. А. Некоторые вопросы создания нормативной базы по приготовлению гомеопатических препаратов в условиях аптек // Е. А. Гайдукова, С. А. Тихонова // Сучасні напрямки розвитку гомеопатії в Україні : тез. доп. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків 26 – 27 листоп. 2009 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 9.

АНОТАЦІЯ

Гайдукова О. О. Розробка та дослідження комплексного гомеопатичного препарату для лікування синдрому хронічної втоми – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи – Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 2010.

Вперше теоретично і експериментально обґрунтовано склад та технологію нового комплексного гомеопатичного препарату «Тонус-актив» для лікування синдрому хронічної втоми. Вперше розроблено загальну фармакопейну статтю «Методи приготування гомеопатичних базисних препаратів і потенціювання», яку включено до ДФУ 1 вид., доп. 3 та проект методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних гомеопатичних лікарських засобів в умовах аптек».

На підставі результатів фізичних, фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень розроблено раціональну технологію запропонованого засобу у формі гранул. Запропоновано показники якості вихідної сировини – матричних настоек «*Lycorodium clavatum*», «*Echinacea angustifolia*» та препарату «Тонус-актив» і методики їх визначення. Досліджено властивості гранул, а також дове-

дено їх стабільність у процесі зберігання протягом 2 років. Вивчено специфічну активність препарату та підтверджено його нешкідливість.

Ключові слова: «Тонус-актив», комплексний гомеопатичний препарат, гранули, технологія, гомеопатія, синдром хронічної втоми.

АННОТАЦІЯ

Гайдукова Е. А. Разработка и исследование комплексного гомеопатического препарата для лечения синдрома хронической усталости – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, 2010.

Диссертация посвящена разработке и экспериментальному обоснованию состава и технологии нового комплексного гомеопатического препарата в форме гранул для лечения синдрома хронической усталости.

С целью расширения нормативной базы по производству гомеопатических лекарственных средств, изучена производственная деятельность гомеопатических аптек, а также нормативная документация по приготовлению гомеопатических базисных препаратов и разработана статья «Методы приготовления гомеопатических базисных препаратов и потенцирование», которая впервые была включена в Государственную фармакопею Украины (ГФУ) 1 изд., доп. 3, 2009 и проект методических рекомендаций «Требования по приготовлению гомеопатических лекарственных средств в условиях аптеки».

Состав препарата подбирали, используя соответствующий алгоритм, который позволяет теоретически обосновать целесообразность включения каждого компонента в состав прописи и исключить все возможные антидотные и антагонистические взаимоотношения между составляющими частями комплекса. Был проведен поиск компонентов с заданной клинической направленностью. Из их числа отобраны изученные и описанные в специализированной научной литературе, разрешенные к применению в Украине и имеющие достаточную сырьевую базу ингредиенты. Проведен анализ антидотных и антагонистических взаимоотношений между компонентами комплекса и выбраны оптимальные потенции. На основании полученных результатов предложен состав: 100,0 г сахарной крупки, 1,0 г смеси гомеопатических разведений *Arsenicum album* C12, *Acidum phosphoricum* C12, *Lycopodium clavatum* C12, *Echinacea angustifolia* C6. Сочетание данных компонентов позволяет уменьшать или устранять симптомы характерные для синдрома хронической усталости, нормализовать деятельность нервной системы, уменьшить слабость, нормализовать сон, стимулировать работу иммунной системы и организма в целом. На разработанный состав подана заявка на полезную модель № u 2009 06629 от 24.06.2009 г. и получено положительное решение о выдаче декларационного патента,

С целью выбора оптимальной технологии были изготовлены образцы препарата 2 способами: 1-й – полученные гомеопатические разведения компонентов препарата смешивали в равных количествах перед введением в лекарст-

венную форму; 2-й – гомеопатические разведения компонентов постепенно сочетали в производственные комплексы, где они совместно потенцировались, а потом комплекс вводили в лекарственную форму. На основании результатов физических, физико-химических и технологических исследований выбран рациональный способ приготовления (2-й), который позволяет уменьшить время приготовления на 60 мин, затраты трудовых ресурсов, а также расходы действующих и вспомогательных веществ за счет совместного потенцирования компонентов препарата. Кроме того, изучена возможность применения в качестве увлажнителя спирта этилового различной концентрации и на основании полученных экспериментальных данных выбрана оптимальная концентрация – 60 % (об/об). На основании проведенных исследований разработана рациональная технология гомеопатических гранул «Тонус-актив» в промышленных и аптечных условиях и проекты технологического промышленного регламента и технологической инструкции.

Учитывая то, что в состав препарата входят компоненты в высоких разведениях (C6 и C12), что делает невозможным количественное определение действующих веществ, то особое значения приобретает контроль качества входящего сырья (матричные настойки (МН) «*Echinacea angustifolia*», «*Lycoperidium clavatum*» и субстанции *Arsenicum album*, *Acidum phosphoricum*). Для оценки качества МН были изучены их физические и физико-химические параметры. Полученные результаты сравнивались с данными Немецкой гомеопатической фармакопеи и руководства В. Швабе и были в пределах нормы. Для идентификации основных групп биологически активных веществ (белки, аминокислоты, флавоиды, жирные кислоты, сахара) в МН также проведен хроматографический анализ и реакции идентификации, на основании которых предложен их экспресс-анализ. Разработаны методики количественного определения суммы аминокислот МН «*Echinacea angustifolia*» и жирных кислот МН «*Lycoperidium clavatum*». При производстве комплексного препарата были использованы базисные препараты минерального происхождения фармакопейного качества.

Были проведены физические, физико-химические и технологические исследования гомеопатического препарата, на основании которых разработана методика его стандартизации, которая была положена в основу проекта МКЯ (АНД). Микробиологическими исследованиями установлено, что гранулы «Тонус-актив» по уровню микробной контаминации соответствуют требованиям ГФУ.

Экспериментально подтверждена стабильность препарата при хранении в двух видах упаковки (стеклянные флаконы и пластиковые контейнеры) при комнатной температуре в течении 27 месяцев и установлен срок его хранения – 2 года.

С целью подтверждения специфического действия препарата проведены фармакологические исследования на лабораторных животных (модель иммобилизованного стресса), которые доказали наличие стресспротекторной активности комплексного гомеопатического препарата «Тонус-актив». С помощью интегрального теста «открытое поле» установлено, что гомеопатические гранулы не оказывают седативного влияния на центральную нервную систему. Про-

ведено изучение острой токсичности препарата и подтверждена его биологическая безопасность.

Ключевые слова: «Тонус-актив», комплексный гомеопатический препарат, гранулы, технология, гомеопатия, синдром хронической усталости.

SUMMARY

Gaydukova O. O. Development and research of complex homoeopathic preparation for treatment of chronic fatigue syndrome – Manuscript.

A thesis for the Candidate of Pharmacy Degree in specialty 15.00.01 – technology of drugs and organization of pharmaceutical business. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2010.

First theoretical and experimentally composition and technology of new complex homoeopathic medicine «Tonus-aktiv» for treatment of chronic fatigue syndrome have been grounded. First the general monograph «Methods of preparation of homoeopathic stocks and potentisation» have been composed and included in the 3th Supplement to SPU 1st edition and project of methodical recommendations of «Requirement is developed to making of non-sterile homoeopathic medications in the conditions of pharmacies» have been composed.

Based on the physical, physical and chemical and technological researches results, the rational technology of complex homoeopathic medicine «Tonus-aktiv» in form of granules has been developed. The quality parameters of mother tinctures of «Lycopodium clavatum», «Echinacea angustifolia » and medicine «Tonus-aktiv» and method of their determination are suggested. Properties of granules have been studied, and also their stability during 2 years storage has been investigated. A specific activity and safety of the drug have been studied.

Keywords: «Tonus-aktiv», complex homoeopathic medicine, granules, technology, homoeopathy, chronic fatigue syndrome.

Підписано до друку 02.02.2010 р. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографічний.
Умов. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Замов. № 48

Надруковано з готових оригінал-макетів у друкарні ФОП «Азамаєва В.Р.»
Свідоцтво про державну реєстрацію В02 № 229277 від 06.06.2001р.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру
Видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.
Серія ХК № 134 від 23.02.05р.
м. Харків, вул. Познанська 6, к. 84 тел. 8 (057) 362-01-52